

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2022.6.1.1539>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВНУТРИСЕРДЕЧНОГО ТРОМБОЗА НА ФОНЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

А.А. Плешко¹, Т.В. Статкевич¹, Е.Б. Петрова^{1,2}, Н.П. Митьковская^{1,2}УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь¹ГУ «РНПЦ «Кардиология», г. Минск, Беларусь²

e-mail: andybo747@gmail.com

УДК 616.124/125-005.6:616.98:578.834.1SARS-CoV-2

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, внутрисердечный тромбоз, миокардит, ТЭЛА.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. А.А. Плешко, Т.В. Статкевич, Е.Б. Петрова, Н.П. Митьковская. Клинический случай внутрисердечного тромбоза на фоне перенесенной инфекции SARS-CoV-2. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2022, Т. 6, № 1, С. 1539–1546.

Трудно переоценить урон человеческим жизням и здоровью прошагавшей по Миру пандемии COVID-19. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), было зарегистрировано более 500 млн подтвержденных случаев инфицирования SARS-CoV-2, более 6 млн из которых имели летальный исход. Высокая частота артериальных тромбозов и венозных тромбозомболических осложнений, нередко приводящих к гибели пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, несмотря на проводимую антитромботическую терапию, свидетельствует о необходимости углубленного изучения патогенетических моментов прокоагулянтного статуса и более рационального персонализированного подхода к

профилактическим мероприятиям у данной категории лиц. Особый интерес вызывает развитие тромботических осложнений у реконвалесцентов COVID-19.

В статье представлен клинический случай 43-летнего мужчины без сердечно-сосудистого анамнеза, у которого в течение месяца после перенесенной коронавирусной инфекции развился вирусный миокардит с формированием тромбов в полостях сердца, флеботромбоз глубоких вен нижних конечностей, как следствие – тромбозомболия легочной артерии. В статье рассмотрены ведущие патофизиологические механизмы, которые могут привести к развитию тромбоза и тромбозомболических осложнений у пациентов с COVID-19.

A CLINICAL CASE OF INTRACARDIAC THROMBOSIS ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 INFECTION

A. Pleshko¹, T. Statkevich¹, E. Petrova^{1,2}, N. Mitkovskaya^{1,2}Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus¹Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus²

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, intracardiac thrombosis, myocarditis, pulmonary embolism.

FOR REFERENCES. A. Pleshko, T. Statkevich, E. Petrova, N. Mitkovskaya. A clinical case of intracardiac thrombosis associated with SARS-CoV-2 infection. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2022, vol. 6, no. 1, pp. 1539–1546.

The damage to humanity and global healthcare done by the COVID-19 pandemic is hard to overestimate. According to the World Health Organization (WHO), there were more than 500 million confirmed cases of SARS-CoV-2 infection, more than 6 million of which were fatal. The high incidence of arterial thrombosis and venous thromboembolic complications despite the ongoing antithrombotic therapy, often leading to death in patients with new coronavirus infection SARS-CoV-2, indicates the need for profound study of the pathogenetic aspects of procoagulant status and a more rational personalized approach in prophylactic measures in this category of patients.

Special interest is the development of thrombotic complications in COVID-19 convalescents.

This article presents a clinical case of a 43-year-old man with no cardiovascular history who suffered viral myocarditis with thrombus formation in the heart cavities, thrombosis of deep veins of the lower extremities and consequent pulmonary thromboembolism, all of which developed within a month after coronavirus infection. In the article authors discuss the leading pathophysiological mechanisms that potentially could propagate the development of thrombosis and thromboembolic complications in patients with COVID-19.

Введение

Трудно переоценить урон человеческим жизням и здоровью прошагавшей по Миру пандемии COVID-19 (аббревиатура от англ. Corona Virus Disease 2019). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), было зарегистрировано более 500 млн подтвержденных случаев инфицирования SARS-CoV-2, более 6 млн из которых имели летальный исход [1]. По данным международных аналитических исследований, удельный вес тромбозов и тромбоемболических осложнений в зависимости от степени тяжести заболевания колеблется, и у пациентов с умеренным течением COVID-19 встречается от 0,9% до 6,5%, а у пациентов, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, составляет от 8% до 69%. Удельный вес острой артериальной непроходимости у пациентов с SARS-CoV-2 варьирует от 0,39% до 11,1% [2]. Накопленный опыт курации пациентов с SARS-CoV-2 убедительно продемонстрировал отличия патогенетических механизмов системного микротромбоза, связанного с COVID-19, от такового при сепсис-индуцированном синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдроме). Развитие у пациентов с SARS-CoV-2 микро- и макрососудистого тромбоза венозного и артериального русла позволяет рассматривать COVID-19 как системный «тромбовоспалительный» синдром. Высокая частота артериальных тромбозов и венозных тромбоемболических осложнений, нередко приводящих к гибели пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, несмотря на проводимую антитромботическую терапию, свидетельствует о необходимости углубленного изучения патогенетических моментов прокоагулянтного статуса и более рационального персонализированного подхода к профилактическим мероприятиям у данной категории лиц. Особый интерес вызывает развитие тромботических осложнений у реконвалесцентов COVID-19.

Накопленные данные свидетельствуют о чрезмерной активации системы гемостаза у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, что провоцирует тромбообразование как в артериальном, так и венозном русле, а также приводит к формированию мультисистемного микротромбоза, что во многом определяет неблагоприятный прогноз у инфицированных лиц [3–4]. По данным серии аутопсий, в преобладающем большинстве случаев среди умерших с SARS-CoV-2, непосредственной причиной смерти явилось диффузное альвеолярное повреждение на фоне микроангиопатии и тромбоза [5, 6]. Анализ причин госпитализации более 272 тысяч пациентов в Великобритании, включавший данные

лиц как до пандемии, так и после ее начала, продемонстрировал во время пандемии COVID-19 увеличение частоты госпитализаций по причине тромбоемболических событий и смертности от их причин [7].

Мужской пол, пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), а также повышенный на момент поступления в стационар уровень Д-димера связаны с повышенным риском летального исхода у пациентов с COVID-19 [8–10]. Ожирение, СД и АГ печально известны потенцирующей ролью в формировании эндотелиальной дисфункцией [11–13], развитие которой, по-видимому, является одним из лидирующих факторов тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19.

Нарушение сигнальных путей ренин-ангиотензиновой системы вследствие взаимодействия SARS-CoV-2 с его клеточным рецептором – ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ-2), развивающиеся впоследствии чрезмерный неконтролируемый воспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция являются ключевыми патофизиологическими механизмами, приводящими к тромбовоспалению и повреждению клеток и тканей [14, 15].

По существующим данным, совокупная частота венозных тромбоемболических осложнений (ВТО) среди пациентов COVID-19 в период после выписки из стационара составляет около 1,8% [17]. Важно отметить, что, согласно современным рекомендациям, частота случаев ВТО $\geq 1\%$ является достаточным основанием для фармакологической профилактики отдаленных тромботических событий [18]. По данным коллектива авторов Xiong X. et al., полученным по результатам метаанализа, распространенность тромботических осложнений у стационарных пациентов с COVID-19 составила около 22% и около 43% среди пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) [16]. Учитывая вышеобозначенные данные, профилактическая антитромботическая терапия рекомендована всем пациентам, госпитализированным по поводу COVID-19 [19–21]. Однако встречающиеся в клинической практике случаи тромбоза, несмотря на проводимую тромбопрофилактику, свидетельствуют об необходимости дальнейшего исследования и уточнения факторов тромбогенного риска.

В статье изложен клинический случай 43-летнего мужчины без сердечно-сосудистого анамнеза, у которого в течение месяца после перенесенной коронавирусной инфекции развился вирусный миокардит с формированием тромбов в полостях сердца, флеботромбоз глубоких вен нижних конечностей, как следствие – тромбоемболия легочной артерии.

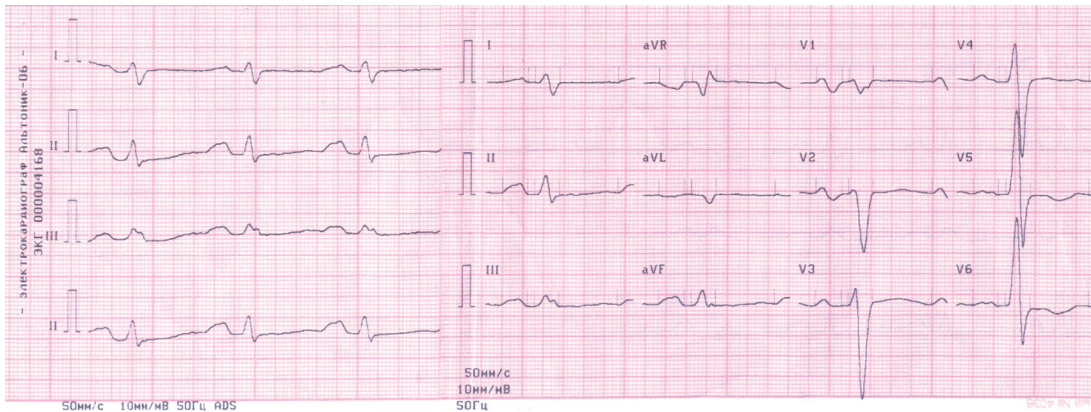


Рисунок 1. Фрагмент электрокардиограммы пациента М., муж., 43 года, на момент поступления в стационар

Figure 1. Fragment of electrocardiogram of patient M., male, 43 years old, at the time of admission to the hospital

Клинический случай

Пациент М., мужчина, возраст 43 года, поступил в приемное отделение стационара с жалобами на повышение температуры тела до 38 градусов в течение трех дней, выраженную общую слабость, одышку, отеки нижних конечностей.

Из анамнеза: отмечает постепенное ухудшение самочувствия в течение 4-х недель; около полутора месяцев назад был диагностирован COVID-19, по поводу которого проходил лечение амбулаторно (симптоматическая терапия), сопутствующих заболеваний нет, наследственный анамнез не отягощен.

Объективный статус на момент поступления: общее состояние тяжелое, температура тела 37,1 градуса, сердечная деятельность ритмичная, тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений – 100 ударов в минуту, артериальное давление – 120/70 мм рт. ст., дыхание везикулярное, частота дыхания – 18 в минуту, сатурация крови (SpO₂) воздухом – 87%.

В приемном отделении пациенту были выполнены: электрокардиография (ЭКГ) (рисунок 1) и лабораторные исследования крови (таблица 1), а также экспресс-тест на SARS-CoV-2: IgM обнаружены, IgG не обнаружены.

Учитывая клиническую картину на момент поступления, данные лабораторных показателей, пациенту была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием: в просвете ветвей легочных артерий от уровня сегментарных ветвей были обнаружены признаки тромботических масс, расположенные центрально и пристеночно с формированием стенотического сужения просвета сегментарных ветвей. Общий процент вовлечения легочного артериального русла – 30%; заключение: КТ-признаки двусторонней венозной эмболии мелких ветвей легочных артерий.

Пациент был госпитализирован в ОИТР, где ему была выполнена трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ). Данные эхокардио-

графического исследования сердца приведены в таблице 2. На момент выполнения ультразвукового исследования, полость левого желудочка (ЛЖ) расширена, сократительная способность миокарда снижена, зафиксировано нарушение локальной сократимости

Показатель Indicator	Результат Result	Референтные значения Reference values
Общий анализ крови/ Complete Blood Count		
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /L	↑13,12	4,0-9,0
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /L	↑10,39	1,9-7,0
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	↑79,2	47,0-72,0
Моноциты, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /L	↑1,37	0,25-0,95
Биохимический анализ крови/ Biochemical blood test		
СРБ, мг/л CRP, mg/L	↑112,6	0-1,0
ЛДГ, Е/л LDH, U/L	↑375,5	0-248,0
Маркеры сердечного повреждения/ Markers of cardiac injury		
всТропонин I, нг/л hsTroponin I, ng/L	↑174,7	0-2,0
BNP, нг/мл BNP, ng/L	↑4140	0-100
Исследование системы гемостаза/ Hemostasis		
Д-димеры, нг/мл D-dimers, ng/L	↑6177	0-232
Маркер бактериальной инфекции/ Marker of bacterial infection		
Прокальцитонин, нг/мл Procalcitonin, ng/ml	0,05	0-0,05

Примечание: СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, всТропонин I – высокочувствительный тропонин I, BNP – мозговой натрийуретический пептид

Note: CRP – C-reactive protein, LDH – lactate dehydrogenase, hsTroponin I – high-sensitivity troponin I, BNP – brain natriuretic peptide.

Таблица 1. Данные лабораторных методов исследования на момент поступления

Table 1. Data from laboratory tests at the time of admission

Таблица 2. Данные первичной эхокардиографии пациента М., мужчина, 43 года

Показатели ЛЖ LV volume	КДО, мл EDV, ml	КСО, мл ESV, ml	УО, мл SV, ml	ФВ, % EF, %
М-режим/ М-mode (Teichholz)	206	140	66	32
В-режим/ В-mode (Simpson)	118	69	39	37

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса

Note: LV – left ventricle, EDV – end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume, SV – stroke volume, EF – ejection fraction

Table 2. Primary echocardiographic data of patient M., male, 43 years old

миокарда ЛЖ (рисунок 2). В области апикального нижнего сегмента лоцировалось гиперэхогенное подвижное образование размером 60×32 мм (тромб). Выпот в полости перикарда составил около 90 мл.

В условиях ОИТР были выполнены инструментальные дообследования: УЗИ сосудов нижних конечностей и селективная коронароангиография (КАГ), заключения которых представлены в таблице 3.

С целью уточнения генеза повреждения миокарда пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца (данные представлены в таблице 4). Выявлены МРТ-признаки миокардита согласно критериям Lake-Louise 2018 [22], нарушение локальной и глобальной сократимости ЛЖ (фракция выброса (ФВ) 21%), правого желудочка (ФВ 33%), тромбы в полости ЛЖ 53×14 мм и в области ушка правого предсердия 15×11 мм (рис. 3), гидроперикард.

С целью исключения аутоиммунных заболеваний, первичной коагулопатии был выполнен ряд дообследований: определение маркеров антифосфолипидного синдрома, ревматологический профиль, определение маркеров тромботических состояний (таблица 5) – патологии выявлено не было.

На основании полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных был выставлен **диагноз (представлен тезисно):**

Диффузный миоперикардит, тяжелое течение, вероятно вирусного генеза (COVID-19-ассоциированный).

Осложнения: ХСН ФК 3 (H2A). Тромбы полостей сердца (ушка правого предсердия, ушка левого предсердия, левого желудочка). Гидроперикард. Двусторонняя ТЭЛА мелких ветвей от уровня сегментарных ветвей. Двусторонняя инфракт-пневмония.

Фоновое заболевание: Тромбофилия не уточненная (COVID-19-ассоциированная коагулопатия?).

Сопутствующее заболевание: Флеботромбоз вен берцового сегмента слева.

С целью патогенетического лечения миокардита, учитывая тяжесть его течения, пациенту была назначена парентеральная пульс-терапия метилпреднизолоном 250 мг 1 раз в сутки в течение 3-х дней с последующим переходом на дексаметазон 8 мг 1 раз в сутки до 10 дней, на фоне которой была отмечена положительная динамика: улучшение общего самочувствия, повышение толерантности к физической нагрузке, нормализация лабораторных показателей.

Схема антикоагулянтной терапии в зависимости от данных Эхо-КГ представлена в таблице 6.

Через 4 недели от момента госпитализации было выполнено МРТ-сердца, на котором была отмечена положительная динамика: отсутствие МР-критериев миокардита (согласно критериям Lake-Louise 2018), уменьшение размеров внутрисердечных тромбов (в полости ЛЖ 27×12 мм (уменьшение на ↓56% по сравнению с предыдущим исследованием)), в области ушка правого предсердия 11×5 мм (уменьшение на ↓67% по сравнению с предыдущим исследованием).

Ввиду выраженной положительной динамики на фоне проводимой терапии, было принято решение о переводе пациента на амбулаторный этап лечения. Было рекомендовано:

Рисунок 2. Данные первичной трансторакальной эхокардиографии пациента М., 43 года

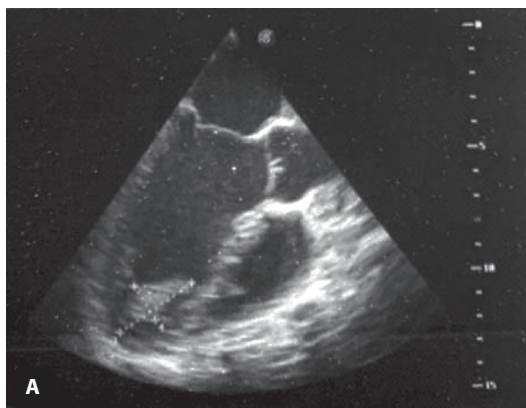
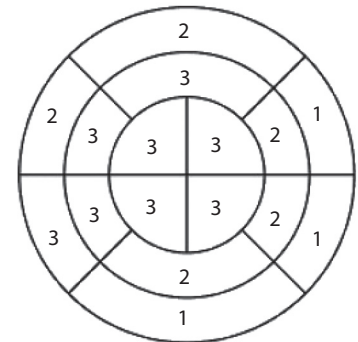


Figure 2. Primary transthoracic echocardiography data of patient M., male, 43 years old

Сократимость миокарда ЛЖ:

- 1 – нормокинез
- 2 – гипокинез
- 3 – акинез
- 4 – дискинез



Примечание: А – снимок, на котором изображено гиперэхогенное подвижное образование размером 60×32 мм (тромб); Б – данные сократимости миокарда левого желудочка

Note: A – image showing a 60×32 mm hyperechoic mobile mass (thrombus); Б – left ventricle contractility data

Исследование/Procedure	Заключение/Conclusion
Коронароангиография	ЛКА – ангиографических данных за поражение не выявлено, ПКА – ангиографических данных за поражения не выявлено, тип кровоснабжения правый.
Coronary angiography	LCA – no angiographic data for a lesion, RCA – no angiographic data for a lesion; right-dominant coronary circulation.
УЗИ вен нижних конечностей	Частичный флеботромбоз одной из парных вен берцового сегмента слева.
Lower Extremity Venous Ultrasound	Partial thrombosis of one of the paired veins of the left tibial segment.
УЗИ артерий нижних конечностей	Атеросклероз артерий нижних конечностей, гемодинамически значимых стенозов не выявлено, кровоток магистрального характера, компенсирован.
Lower Extremity Arterial Ultrasound	Atherosclerosis of lower limb arteries without hemodynamically significant stenoses, the blood flow is compensated.

Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование, ЛКА – левая коронарная артерия, ПКА – правая коронарная артерия

Note: LCA – left coronary artery, RCA – right coronary artery

Таблица 3.
Данные инструментальных исследований пациента М, муж., 43 года

Table 3.
Data from instrumental studies of patient M, male, 43 years old

	МРТ-критерии миокардита Lake-Louise 2018/ 2018 Lake-Louis MRI criteria for myocarditis	Наличие критерия Presence of the criterion
Основные критерии/ Main criteria	Отек миокарда (↑цифр T2-map/T2W) Myocardial Edema (T2-mapping or T2W images)	+
	Неишемическое повреждение миокарда (↑цифр T1-map, ECV, T1-IR/ T1-PSIR, позднее контрастное усиление) Nonischemic myocardial injury (Abnormal T1, ECV, or LGE)	+
	Перикардит (выпот в режиме динамического сканирования (CINE) или позднее контрастное усиление, ↑цифр T1-map, T2-map) Pericarditis (Effusion in CINE images or abnormal LGE, T2, or T1)	+
Дополнительные критерии/ Supportive Criteria	Систолическая дисфункция ЛЖ (региональное или глобальное нарушение сократимости) Systolic LV Dysfunction (Regional or global wall motion abnormality)	+

Примечание: T2-map – T2 картирование, методика МРТ, T2W – T2-взвешенное изображение, T1-map – T1 картирование, методика МРТ, ECV – фракция внеклеточного объема

Note: ECV – extracellular volume; LGE – late gadolinium enhancement; T2W – T2-weighted

Таблица 4.
МРТ-критерии миокардита у пациента М, 43 года

Table 4.
MRI criteria for myocarditis in patient M, male, 43 years of age

Показатель/ Indicator	Результат/ Result	Референтные значения/ Reference Values
Маркеры антифосфолипидного синдрома/Markers of antiphospholipid syndrome		
Волчаночный антикоагулянт, усл. ед. Lupus anticoagulant, UM	1,11	0,8–1,2
Антитела IgG к кардиолипину, Ед/мл IgG antibodies to cardiolipin, U/ml	3	
Антитела IgM к b2-гликопротеину, Ед/мл IgM antibodies to b2-glycoprotein, U/ml	3	0,12–18*
Антитела IgG к b2-гликопротеину, Ед/мл IgG antibodies to b2-glycoprotein, U/ml	3	
Ревматологический профиль/Rheumatology profile		
Антитела IgM к ревматоидному фактору, Ед/мл IgM antibodies to rheumatoid factor, U/ml	3	
Антитела IgG к ревматоидному фактору, Ед/мл IgG antibodies to rheumatoid factor, U/ml	3	0,12–18*
Анти-CCP, ОЕд/мл/Anti-CCP, OU/ml	3	0–18*
ANA, индекс/ANA, index	0,1	0–1,2**
Маркеры тромбофилических состояний/Markers of thrombophilic conditions		
Активность антитромбина III, %/ Activity of antithrombin III, %	1,11	0,80–1,20
Активность протеина С, %/Activity of protein C, %	84	70–140
Активность свободного протеина S, %/Free protein S activity, %	↑170,2	74,1–146,1
Гомоцистеин, мкмоль/л / Homocysteine, μmol/l	5,43	6,20–15,00

Примечание: Анти-CCP – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ANA – антиядерные антитела, * – 0–12 – отрицательный, 12–18 – сомнительный, > 18 – положительный, ** – < 0,8 – отрицательный, 0,8–1,2 – сомнительный, > 1,2 – положительный

Note: UM – unit of measurement, Anti-CCP – antibodies to cyclic citrullinated peptide, ANA – antinuclear antibodies, * – 0–12 – negative, 12–18 – doubtful, > 18 – positive, ** – < 0.8 – negative, 0.8–1.2 – doubtful, > 1.2 – positive

Таблица 5.
Результаты лабораторного дообследования пациента М, муж., 43 года

Table 5.
Results of additional laboratory tests of patient M, male, 43 years old

Рисунок 3.
Снимок МРТ сердца
пациента М, муж.,
43 года, тромб
в полости ЛЖ

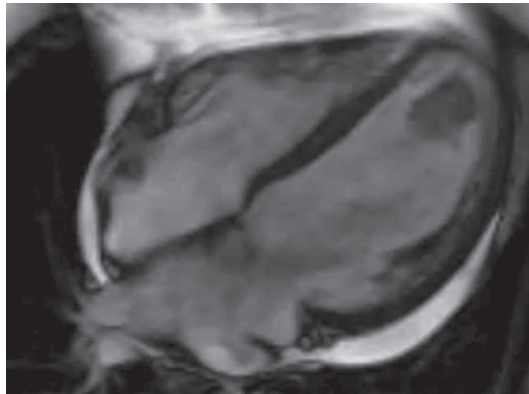


Figure 3.
Cardiac MRI scan
of patient M, male,
43 years old, thrombus
in LV cavity

продолжить антикоагулянтную терапию в объеме: дабигатран 150 мг 2 раза в день в течение как минимум 6 месяцев под контролем Эхо-КГ, продолжить прием: таблетка рамиприла 5 мг с постепенным наращиванием дозы на 2,5 мг каждые 3-4 недели до достижения суточной дозы 10 мг, таблетка карведилола 25 мг 2 раза в сутки, таблетка эплеренона 25 мг в сутки. С целью дообследования был рекомендован контроль маркеров АФС через 3 месяца, для исключения генетической предрасположенности к тромбозам – определение генетического паспорта на тромбофилии. Положительного результата получено не было.

На контрольной Эхо-КГ через 3 месяца после выписки на фоне назначенной терапии

отмечается выраженная положительная динамика (данные приведены в таблице 7): улучшение систолической функции миокарда ЛЖ, отсутствие внутрисердечных тромбов в сердце.

Обсуждение

Согласно накопленным данным, у пациентов с COVID-19 имеется повышенный риск тромботических осложнений, высокая частота которых ставит вопрос об уникальной патофизиологии прокоагулянтного статуса у лиц, инфицированных SARS-CoV-2. Особый интерес вызывает развитие тромботических осложнений у реконвалесцентов COVID-19.

В представленном клиническом случае развитие распространенного тромбоза (внутрисердечный тромбоз, ТЭЛА, ТГВ) возникло в течение месяца после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. К известным причинам, предрасполагающим к формированию тромба в полости ЛЖ относятся: наличие участков рубцевания после перенесенного инфаркта миокарда, неишемическая кардиомиопатия, некомпактный миокард ЛЖ, эндомиокардиальный фиброз, наличие длительно персистирующих нарушений ритма, нарушение локальной сократимости, формирование постинфарктной аневризмы в области верхушки ЛЖ и другие факторы, на-

Таблица 6.
Антикоагулянтная
терапия у пациента М,
муж., 43 года

Table 6.
Anticoagulant therapy
in patient M, male,
43 years old

Сроки/Timing	Внутрисердечное образование/Intracardiac mass	Терапия/Therapy
При поступлении/ On admission	Тромб в полости ЛЖ 60×32 мм Thrombus in LV cavity 60×32 mm	Фондапаринукс 7,5 мг Fondaparinux 7.5 mg
2-й день Day 2	Тромбы в области боковой стенки ЛЖ 18×8 мм, перегородочной области в верхней трети 12×6 мм, 43×23 мм Thrombi in the lateral wall area of LV 18×8 mm, and in the upper third of septal area 12×6 mm, 43×23 mm	НФГ под контролем АЧТВ с подбором дозы варфарина под контролем МНО UFH under control of PTT with titration of warfarin depending on INR
2 недели 2 weeks	Тромбы в полости левого желудочка 53×14 мм, в области ушка правого предсердия 22×15 мм, ушка левого предсердия 13×18 мм Thrombi in the left ventricle 53×14 mm, in the area of the auricle of the right atrium 22×15 mm, the auricle of the left atrium 13×18 mm	Фондапаринукс 7,5 мг с переходом на дабигатран 150 мг 2 раза в день при МНО < 2 Fondaparinux 7.5 mg with switch to dabigatran 150 mg twice daily for INR < 2
4 недели 4 weeks	Тромбы в полости левого желудочка 28×19 мм, в области ушка правого предсердия 15×11 мм Thrombi in the left ventricle 28×19 mm, in the auricle of the right atrium 15×11 mm	Дабигатран 150 мг 2 раза в день Dabigatran 150 mg 2 times a day

Примечание: НФГ – нефракционированный гепарин, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение

Note: UFH – unfractionated heparin, PTT – Partial thromboplastin time, INR – international normalized ratio

Таблица 7. Данные
эхокардиографии
пациента М, 43 года,
через 3 месяца после
выписки

Table 7.
Echocardiography data
of patient M, 43 years old,
3 months after the discharge

Показатели ЛЖ LV volume	КДО, мл EDV, ml	КСО, мл ESV, ml	УО, мл SV, ml	ФВ, % EF, %
М-режим/M-mode (Teichholz)	184	91	93	51
В-режим/B-mode (Simpson)	207	107	100	48

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса

Note: LV – left ventricle, EDV – end-diastolic volume, ESV – end-systolic volume, SV – stroke volume, EF – ejection fraction

рушающие кинетику стенки ЛЖ [23, 24]. Вместе с тем существующие публикации, описывающие формирование внутрисердечного тромбоза у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, без предрасполагающих к тому факторов, свидетельствуют в пользу того, что COVID-19 индуцирует в организме особое протромботическое состояние, которое может приводить к внутрисердечному тромбозу сердца и без нарушения сократимости миокарда [25–27].

В представленном нами клиническом случае тромбоз полостей сердца был диагностирован на фоне миокардита с нарушением сократительной способности миокарда ЛЖ. Эндомиокардиальная биопсия пациенту не выполнялась. В данном контексте мы можем лишь предполагать о патогенетических основах как самого внутрисердечного тромбоза, так и миокардита. Инфицирование организма SARS-CoV-2, индуцируя гиперкоагуляционное состояние, по-видимому, способствует раннему развитию тромбоза ЛЖ у некоторых пациентов с систолической дисфункцией. Патофизиология COVID-19-ассоциированного миокардита требует дальнейшего уточнения, представленные же на текущий момент данные больше свидетельствуют в пользу повреждения миокарда на фоне системного воспаления, цитокинового шторма и развития микротромбоза, так как по данным аутопсии крайне редко удается обнаружить вирионы SARS-CoV-2 в миокарде [28].

Особой проблемой является назначение антикоагулянтной терапии при разных клинических сценариях у пациентов с COVID-19 или после перенесенной инфекции. Согласно существующим рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Европейского общества кардиологов [29, 30], у пациентов с диагностированным тромбозом ЛЖ следует использовать антагонисты витамина К (варфарин). В нашем клиническом случае данная лечебная тактика оказалась неэффективна: отмечалось нарастание размеров внутрисердечных тромбов на фоне достижения целевых значений МНО. Выражен-

ной положительной динамики удалось добиться на фоне применения прямого ингибитора тромбина – дабигатрана в дозировке 150 мг 2 раза в сутки. Стоит отметить, что до настоящего времени не было проведено крупных рандомизированных исследований, подтверждающих использование прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в лечении внутрисердечного тромбоза, однако эффективность ПОАК была подтверждена при других клинических сценариях, сопровождающихся тромбозом [31].

На данный момент в патогенезе тромботических событий у пациентов с COVID-19 отдается ведущая роль эндотелиальной дисфункции. Интактные эндотелиальные клетки (ЭК) экспрессируют мощные ингибиторы для предотвращения синтеза и активности тромбина. Активированные ЭК играют существенную роль в генерации тромбина посредством экспрессии прокоагулянтных факторов [32]. Взаимодействие SARS-CoV-2 с АПФ-2 в свою очередь приводит к его супрессии и повышению уровня циркулирующего ангиотензина II, который, по существующим данным, также может вызывать экспрессию тканевого фактора и приводить к системной генерации тромбина [33].

Заключение

Несмотря на распространенный взгляд на COVID-19 преимущественно в контексте респираторной инфекции, существующие данные подтверждают системный характер этого заболевания. Патогенез COVID-19-ассоциированных тромботических состояний многогранен и требует дальнейшего уточнения, в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований с целью стратификации тромботического риска у пациентов с COVID-19 и определения наилучшей стратегии применения антикоагулянтов. Необходимо проведение рандомизированных исследований в отношении применения прямых оральных антикоагулянтов с целью модификации существующих рекомендаций по ведению пациентов с внутрисердечными тромбами.

REFERENCES

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [electronic resource]. Available at: <https://covid19.who.int>. (accessed: 18.05.2022).
2. Ne'matzoda O., Gaibov A.D., Kalmykov E.L., Baratov A.K. COVID-19-ассоциированный артериальный тромбоз [COVID-19-related arterial thrombosis]. *Vestnik Avicenny*, 2021, vol. 23, no. 1, pp. 85–94. (in Russian).
3. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 2020, vol. 18, no. 4, pp. 844–847.
4. Iba T., Levy J.H., Levi M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*, 2020, vol. 18, no. 9, pp. 2103–2109.
5. Romanova E.S., Vasilyev V.V., Startseva G., Karev V., Rybakova M.G., Platonov P.G. Cause of death based on systematic post-mortem studies in patients with positive SARS-CoV-2 tissue PCR during the COVID-19 pandemic. *J Intern Med*, 2021, vol. 290, no. 3, pp. 655–665.
6. Fitzek A., Schädler J., Dietz E., Ron A., Gerling M., Kammal A.L., Lohner L., Falck C., Möbius D., Goebels H., Gerberding A.L., Schröder A.S., Sperhake J.P., Klein A., Fröb D., Mushumba H., Wilmes S., Anders S., Kniep I., Heinrich F., Langenwalder F., Meißner K., Lange P., Zapf A., Püschel K., Heinemann A., Glatzel M., Matschke J., Aepfelbacher M., Lütgehetmann M., Steurer S., Thorns C., Edler C., Ondruschka B. Prospective postmortem evaluation of 735 consecutive SARS-CoV-2-associated death cases. *Sci Rep*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 19342.
7. Aktaa S., Wu J., Nadarajah R., Rashid M., de Belder M., Deanfield J., Mamas M.A., Gale C.P. Incidence and mortality due to thromboembolic events during the COVID-19 pandemic: Multi-sourced population-based health records cohort study. *Thrombosis Research*, 2021, vol. 202, pp. 17–23.

8. Silverio A., Di Maio M., Citro R., Esposito L., Iuliano G., Bellino M., Baldi C., De Luca G., Ciccarelli M., Vecchione C., Galasso G. Cardiovascular risk factors and mortality in hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of 45 studies and 18,300 patients. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 23.
9. Xiang G., Xie L., Chen Z., Hao S., Fu C., Wu Q., Liu X., Li S. Clinical risk factors for mortality of hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*, 2021, vol. 10, no. 3, pp. 2723-2735.
10. Dessie Z.G., Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 855.
11. Mengozzi A., Masi S., Virdis A. Obesity-Related Endothelial Dysfunction: moving from classical to emerging mechanisms. *Endocr and Metab Sci*, 2020, vol. 1, no. 3-4, pp. 100063.
12. Brandes R.P. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Hypertension*, 2014, vol. 64, no. 5, pp. 924-928.
13. Hadi H.A.R., Suwaidi J.A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*, 2007, vol. 3, no. 6, pp. 853-876.
14. Sriram K., Insel P.A. Inflammation and thrombosis in COVID-19 pathophysiology: proteinase-activated and purinergic receptors as drivers and candidate therapeutic targets. *Physiol Rev*, 2021, vol. 101, no. 2, pp. 545-567.
15. Pleshko A. A., Petrova B. E., Gunich V. S., Rakovich V. S., Grigorenko A. E. Mit'kovskaya, P. N. Koronavirusnaya infekciya (SARS-CoV-2): fokus na SOVID-19 asociirovannuyu koagulopatiyu [Coronavirus infection (MERS-CoV-2): Beware of Ovid-19-related coagulopathy]. *Neotlozh. kardiologiya i kardiovaskulyar. riski*, 2021, vol. 5, no. 1, pp. 1223-1233. (in Russian).
16. Xiong, X. Chi J., Gao Q. Prevalence and risk factors of thrombotic events on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis J*, 2021, vol. 19, no. 1, pp. 32.
17. Zuin M., Engelen M.M., Barco S., Spyropoulos A.C., Vanassche T., Hunt B.J., Vandenbriele C., Verhamme P., Kucher N., Rashidi F., Zuliani G., Konstantinides S.V., Roncon L. Incidence of venous thromboembolic events in COVID-19 patients after hospital discharge: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*, 2022, vol. 209, pp. 94-98.
18. Gibson C.M., Spyropoulos A.C., Cohen A.T., Hull R.D., Goldhaber S.Z., Yusen R.D., Hernandez A.F., Korjian S., Daaboul Y., Gold A., Harrington R.A., Chi G. The IMPROVED VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification. *TH Open*, 2017, vol. 1, no. 1, pp. e56-e65.
19. Berrichi S., Bouayed Z., Benbouchta K., Kossir A., Bkiyar H., Ismaili N., Ouafi N.E., Housni B. Incidental diagnosis of a large cardiac thrombus swinging through an interatrial communication in a COVID-19 patient: Case report and literature review. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021, vol. 71, pp. 102967.
20. Ob utverzhenii Rekomendacij (vremennyh) ob organizacii okazaniya medicinskoj pomoshchi pacientam s infekciy COVID-19 i Algoritmov: prikaz M-va zdravoohraneniya Resp. Belarus' ot 11.01.2022 g., № 20 [electronic resource]. Available at: <https://minzdrav.gov.by> (accessed 28.03.2022). (in Russian).
21. Shlyahoto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov YU.N., Tarlovskaya E.I., Konradi A.O., Panchenko E.P., Yavelov I.S., Tereshchenko S.N., Ardashev A.V., Arutyunov A.G., Grigor'eva N.YU., Dzhunusbekova G.A., Drapkina O.M., Koziolova N.A., Komarov A.L., Kropacheva E.S., Mal'chikova S.V., Mit'kovskaya N.P., Orlova YA.A., Petrova M.M. Primenenie statinov, antikoagulyantov, antiagregantov i antiaritmicheskikh preparatov u pacientov s COVID-19 [The use of statins, anticoagulants, antiaggregants and antiarrhythmic drugs in patients with Covid-19]. *Kardiologiya*, 2020, vol. 60, no. 6, pp. 4. (in Russian).
22. Luetkens J.A., Faron A., Isaak A., Dabir D., Kuetting D., Feisst A., Schmeel F.C., Sprinkart A.M., Thomas D. Comparison of Original and 2018 Lake Louise Criteria for Diagnosis of Acute Myocarditis: Results of a Validation Cohort. *Radiol Cardiothorac Imaging*, 2019, vol. 1, no. 3, pp. e190010.
23. Jadhav K.P., Jariwala P. Intra-Cardiac Thrombus in COVID-19 pandemic – Case Series and Review [electronic resource]. *EJGM*, 2020. Available at: <https://www.semanticscholar.org/> (accessed 28.03.2022).
24. Cruz Rodriguez J.B., Okajima K., Greenberg B.H. Management of left ventricular thrombus: a narrative review. *Ann Transl Med*, 2021, vol. 9, no. 6, pp. 520-520.
25. Jariwala P.V., Jadhav K.P., Aurangabadkar H., Dommata R.R. Left ventricular thrombus with normal systolic function secondary to the novel prothrombotic association of acute on chronic calcific pancreatitis and COVID-19. *J Cardiol Cases*, 2022, vol. 25, no. 1, pp. 55-57.
26. Calvi E., Bernardi N., Cimino G., Pascariello G., Faggiano P., Gavazzi E., Vizzardi E., Metra M. Unusual intracardiac thrombosis in two patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): case series. *Eur Heart J Case Rep*, 2020, vol. 5, no. 2, pp. ytaa518.
27. Arutyunov G.P., Koziolova N.A., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Grigor'eva N.YU., Dzhunusbekova G.A., Mal'chikova S.V., Mit'kovskaya N.P., Orlova YA.A., Petrova M.M., Rebrov A.P., Sisakyan A.S., Skibickij V.V., Sugraliev A.B., Fomin I.V., Chesnikova A.I., SHaposhnik I.I. Soglasovannaya poziciya ekspertov Evrazijskoj asociacii terapevtov po nekotorym novym mekhanizmam patogeneza COVID-19: fokus na gemostaz, voprosy gemotransfuzii i sistemu transporta gazov krovi [The agreed experts' position of the eurasian association of therapists on some new mechanisms of Covid-19 pathways: focus on hemostasis, hemotransfusion issues and blood gas exchange]. *Kardiologiya*, 2020, vol. 60, no. 5, pp. 9-19. (in Russian).
28. Pleshko A.A., Petrova E.B., Grigorenko E.A., Mit'kovskaya N.P. Serdechno-sosudistye sobytiya u pacientov s novoj koronavirusnoj infekciy COVID-19 [Cardiovascular Events in Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19]. *Kardiologiya v Belarusi*, vol. 13, no. 4, pp. 580-595. (in Russian).
29. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., Casey D.E.Jr., Chung M.K., de Lemos J.A., Ettinger S.M., Fang J.C., Fesmire F.M., Franklin B.A., Granger C.B., Krumholz H.M., Linderbaum J.A., Morrow D.A., Newby L.K., Ornato J.P., Ou N., Radford M.J. [et al.] 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J of the Am. College of Cardiol*, 2013, vol. 61, no. 4, pp. e78-e140.
30. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Cremonesi F., Goudevanos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2018, vol. 39, no. 2, pp. 119-177.
31. Gómez-Outes A., Terleira-Fernández A., Lecumberri R., Suárez-Gea M., & Vargascastrión, E. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*, 2014, vol. 134 no. 4, pp. 774-782.
32. Yau J.W., Teoh H. Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, vol. 15, no. 1, pp. 130.
33. Gando S., Wada T. Thromboplasmininflammation in COVID-19 Coagulopathy: Three Viewpoints for Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Front. Immunol*, 2021, vol. 12, pp. 649122.

Поступила 20.01.2022